



B21

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/07401 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Februar 1999 (18.02.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04864 (22) Internationales Anmeldedatum: 5. August 1998 (05.08.98) (30) Prioritätsdaten: 197 34 293.0 8. August 1997 (08.08.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHMANN, Paul [DE/DE]; Johann-Sebastian-Bach-Strasse 14, D-67549 Worms (DE). KALTWASSER, Joachim, Peter [DE/DE]; In den Zeuläckern 30, D-60389 Frankfurt am Main (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: THE USE OF ERYTHROPOIETIN AND IRON PREPARATIONS FOR PRODUCING PHARMACEUTICAL COMBINATION PREPARATIONS FOR TREATING RHEUMATIC DISEASES (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ERYTHROPOIETIN UND EISENPRÄPARATEN ZUR HERSTELLUNG VON PHARMAZEUTISCHEN KOMBINATIONSPRÄPARATEN ZUR BEHANDLUNG VON RHEUMATISCHEN ERKRANKUNGEN (57) Abstract The invention relates to the use of single forms of administration of an erythropoietin preparation and of a physiologically suitable iron preparation corresponding to an equivalent quantity of 1-40 mg of ions of iron to produce a pharmaceutical combination preparation for treating rheumatic diseases. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von einzelnen Darreichungsformen eines Erythropoietin-Präparates und einem physiologisch verträglichen Eisenpräparat entsprechend einer äquivalenten Menge von 1-40 mg an Eisenionen zur Herstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**5 Verwendung von Erythropoietin und Eisenpräparaten zur Herstellung
von pharmazeutischen Kombinationspräparaten zur Behandlung von
rheumatischen Erkrankungen**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Erythropoietin und
10 Eisenpräparaten zur Herstellung von pharmazeutischen Kombinationspräparaten. Diese
Kombinationspräparate umfassen einzelne Darreichungsformen eines Erythropoietin-
Präparates und ein physiologisch verträgliches Eisenpräparat entsprechend einer äqui-
valenten Menge von 1 - 40 mg an Eisenionen zur Behandlung von rheumatischen
Erkrankungen.

15 Pharmazeutische Kombinationspräparate enthaltend Erythropoietin- und Eisenpräparate
sind aus der PCT-Patentanmeldung WO 97/09996 bekannt. Die Präparate werden insbe-
sondere zur Optimierung der Erythropoese bei der Behandlung von Krankheiten einge-
setzt, bei denen eine Stimulierung der Erythrozytenbildung angestrebt wird.

20 Aus WO 96/14081 ist die Verwendung von Erythropoietin zur Behandlung von
chronischen Entzündungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis, bekannt.

Die therapeutische Behandlung von Patienten, die an rheumatischen Erkrankungen
25 leiden, ist bis heute jedoch immer noch nicht mit einem zufriedenstellenden
Behandlungserfolg möglich. Insofern besteht ein Bedürfnis nach besseren Behandlungs-
methoden, wie beispielsweise bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, Lupus
erythematoses, Morbus Bechterew etc.

30 Rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparates und entzündliche Gelenk-
erkrankungen sind weltweit eine der Hauptursachen für chronische Schmerzen und

schwere körperliche Beeinträchtigung. Alle Elemente des muskuloskeletalen Apparates befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht und verändern - in Abhängigkeit von Belastung und mechanischen Erfordernissen - ständig ihre Form, Struktur und ihren Funktionszustand. Dieses System ist anfällig für Traumata und empfänglich für
5 lokalisierte und systemische entzündliche Erkrankungen. Akute entzündliche Zustände oder Gewebeschädigungen resultieren oft in chronischen Zuständen, möglicherweise wegen der ständigen Bewegungen und mechanischen Belastungen.

10 Gelenkerkrankungen gehören zu den Erkrankungen des Bewegungsapparates und werden in solche, die das periartikuläre Gewebe betreffen und echte Gelenkerkrankungen (z.B. Arthrose) unterteilt. Symptome und Befunde lassen sich oft auf eine systemische, generalisierte Erkrankung oder auch auf Krankheiten, die primär von einem anderen System oder Organ ausgehen, zurückführen.

15 Im pathophysiologischen Ablauf rheumatischer Krankheiten spielt die immunvermittelte Entzündung eine wichtige Rolle. In vielen Fällen ist die immunvermittelte Entzündung die Basis zahlreicher systemischer Bindegewebserkrankungen. Auch infektiöse Prozesse sind von Bedeutung, vor allem bei Krankheiten wie rheumatischem Fieber, der Lyme-Borreliose oder der reaktiven Arthritis. Die Ätiologie rheumatischer Erkrankungen dürfte
20 multifaktoriell sein, wobei auch genetische Ursachen und Umgebungseinflüsse einen wichtigen Einfluß haben.

Schmerz ist ein Hauptsymptom der meisten rheumatischen Erkrankungen, insbesondere bei Gelenkerkrankungen. Bis heute sind die Ursachen des Gelenkschmerzes weitgehend
25 ungeklärt. Eine therapeutische Kontrolle des Gelenkschmerzes ist derzeit nur unzureichend möglich. Auch die ausschlaggebenden Faktoren eines Funktionsverlustes sind erst unvollständig geklärt. Viele der wichtigsten Gelenkerkrankungen zeigen in ihrer Inzidenz bemerkenswerte Geschlechtsunterschiede; so tritt der SLE vor allem bei Frauen, die Spondylitis ankylosans häufiger und in schwererer Form bei Männern auf.
30 Die Gründe hierfür sind ebenfalls unklar.

- Inzidenz, Ausprägung und Auswirkungen der Krankheiten des Bewegungsapparates sind abhängig vom Alter und Geschlecht. Einige Krankheiten treten nur im Kindesalter auf (Juvenile chronische Arthritis); andere, wie SLE oder Spondylitis ankylosans, beginnen meist bei jungen Erwachsenen, Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis treten
- 5 dagegen fast nie vor dem 55. Lebensjahr auf. cP, SLE, Gicht und andere wichtige entzündliche rheumatische Erkrankungen zeigen bei Beginn im höheren Alter eine andere Ausprägung. Die meisten dieser Erkrankungen des Bewegungsapparates verursachen chronischen Schmerz.
- 10 Für die Heilung dieser chronischen rheumatischen Erkrankungen gibt es keine zufriedenstellend wirkenden Arzneimittel. Die bei der Behandlung verwendeten therapeutischen Prinzipien ähneln sich häufig und hängen oft von Faktoren wie Alter und Gesamtsituation des Patienten, Ausmaß der entzündlichen Aktivität und von den Folgen (Schmerzintensität, Ausmaß der Behinderung) ab. Der in der Praxis verwendete
- 15 Behandlungsplan für Patienten mit schweren Krankheiten des Bewegungsapparates setzt sich aus verschiedenen Maßnahmen zusammen, und ist insofern oft abhängig vom behandelnden Arzt. Eine einheitliche und allgemein akzeptierte Behandlungsmethode hat sich bislang nicht etabliert.
- 20 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß mit Hilfe einer optimalen Menge an EPO und Eisen in Form eines entsprechenden Kombinationspräparates eine positive Beeinflussung des gesamten Krankheitsbildes bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und eine Besserung des Allgemeinbefindens und der Lebensqualität dieser Patienten erzielt werden kann. Ferner wird eine optimale Wirkung von EPO bzw. der eingesetzten
- 25 Eisenpräparate erreicht. Insbesondere können hierdurch die Kosten für die Behandlung mit EPO deutlich reduziert werden, indem beispielsweise geringere Dosierungen des Wirkstoffes verabreicht werden können. Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate eignen sich insbesondere zur Behandlung von entzündlichen Gelenkerkrankungen. Ferner kann bei vielen Patienten eine deutliche Schmerzlinderung erreicht werden.

- Im Sinne der vorliegenden Erfindung werden insbesondere solche pharmazeutische Kombinationspräparate verwendet, die 250 - 20.000 U eines Erythropoietin-Präparates und 1 - 40 mg einer äquivalenten Menge an Eisenionen eines physiologisch verträglichen Eisenpräparates umfassen, wobei das Erythropoietin-Präparat und das Eisenpräparat in
5 getrennten Darreichungsformen oder in einer einheitlichen Darreichungsform vorliegen können. Die Kombinationspräparate enthalten vorzugsweise 1 - 30 mg, besonders bevorzugt 3 - 20 mg, einer äquivalenten Menge an Eisenionen eines physiologisch verträglichen Eisenpräparates, insbesondere eines Fe(II)- oder Fe(III)-komplexes.
- 10 Als geeignete Erythropoietin-Präparate im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen solche Wirkstoffe in Frage, die hinsichtlich der physiologischen Wirkung des humanen EPOs vergleichbar sind. Geeignete EPO-Präparate sind beispielsweise das rekombinante humane EPO (rhEPO; vgl. Europäische Patentschrift EP 0,205,564 bzw. EP 0,411,678) oder auch entsprechende Modifikationen derartiger Proteine. Als Modifikationen
15 kommen beispielsweise solche Proteine mit höherem oder geringerem Molekulargewicht als 34.000 Da (Molekulargewicht des urinären EPO) in Frage, ebenso Isoformen des Enzyms oder Proteine mit unterschiedlicher Glykosylierung. Insbesondere können auch durch PEG (Polyethylenglykol) chemisch modifizierte Proteine verwendet werden. Ferner kommen grundsätzlich auch solche Proteine in Frage, die sich durch Deletionen,
20 Substitutionen oder Verlängerungen von einzelnen oder mehreren Aminosäuren von der Aminosäuresequenz des natürlichen EPO mit einer Länge von 166 Aminosäuren ableiten. Derartige Proteine besitzen im wesentlichen vergleichbare physiologische Eigenschaften wie rhEPO. Insbesondere weisen derartige Proteine biologische Eigenschaften auf, daß Knochenmarkszellen veranlasst werden, die Produktion von Retikulozyten und roten
25 Blutkörperchen zu steigern und/oder die Hämoglobinsynthese oder Eisenaufnahme zu steigern. Anstelle derartiger Proteine können auch niedermolekulare Substanzen verwendet werden, die als EPO-Mimetika bezeichnet werden, und die an den gleichen biologischen Rezeptor binden. Diese Mimetika können vorzugsweise auch oral verabreicht werden. Die zu verabreichende Menge derartiger Proteine oder Mimetika wird ermittelt
30 durch Vergleich der biologischen Aktivitäten zwischen EPO und diesen Wirkstoffen.

Die orale Eisenresorption beträgt nur ca. 1 mg pro Tag, unter extremer Belastung (bei oraler Verabreichung von ca. 300 mg Fe(III)/Tag) weniger als 3 mg pro Tag. Daher wird zunehmend die intravenöse Applikation von Eisenpräparaten bevorzugt. Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt stehen momentan zwei intravenös applizierbare Eisen-
5 Präparate zur Verfügung. Dabei handelt es sich um die Medikamente "Ferrlecit" und "Ferrum Vitis". Ferrlecit ist ein Eisen-(3)-Gluconat-Komplex, während "Ferrum Vitis" ein Eisen-(3)-Hydroxid-Saccharat-Komplex ist.

Die vielfältigen Probleme einer hochdosierten, langfristigen oralen Eisen-Therapie lassen
10 sich zwar relativ einfach durch die intravenöse, subcutane Applikation von physiologisch verträglichen Eisen(III)-Salzen während der Hämodialysebehandlung umgehen, da hierbei ein sicherer intravenöser, subcutaner Zugang besteht und die Injektion ohne weitere Belastung für den Patienten erfolgen kann. Die intravenöse Verabreichung von Eisen-Präparate ist jedoch nicht trivial, da bei der Applikation von hohen Dosen mit
15 Nebenwirkungen zu rechnen ist, vor allem dann, wenn größere Mengen relativ schnell injiziert werden müssen. Ferner kann die intravenöse Verabreichung der Eisenpräparate Probleme bereiten bis hin zu Akute-Phasen-Reaktionen, wenn die Eisendosis zu hoch bzw. nicht optimal abgestimmt mit der EPO-Dosis gegeben wird. Bei einer zu hohen Dosierung von eisenhaltigen Präparaten kann es auch zu Eisenvergiftungen kommen.
20 Elementares Eisen hat einen toxischen Effekt auf den Gastrointestinaltrakt, das kardio-vaskuläre und des zentralnervöse System. Die oral letale Dosis elementaren Eisens schwankt zwischen 200 und 250 mg/kg. Die am häufigsten verwendeten Eisentabletten sind Ferrosulfat (enthält ca. 20 % elementares Eisen), Ferrofumarat (enthält etwa 30 % elementares Eisen) oder Ferroglukonat (enthält ca. 10 % elementares Eisen).

25 Eisenpräparate im Sinne der vorliegenden Erfindung sind orale oder parenterale Darreichungsformen. Hierbei kann es sich grundsätzlich um Einzelpräparate handeln, die als Wirkstoff ein physiologisch verträgliches Eisensalz oder eine Eisenkomplex-Verbindung enthalten, oder auch um Kombinationspräparate, die neben dem physiologisch verträg-
30 lichen Eisenpräparat weitere Wirkstoffe, wie z.B. Vitamine, Folsäure, Thiaminchlorid, Riboflavin, Pyridoxin, Ascorbinsäure, Nicotinamid, Calciumpantothenat, etc., enthalten.

Physiologisch verträgliche Eisensalze oder Eisenkomplex-Verbindungen sind beispielsweise Eisen(II)-sulfat, Eisen(II)-fumarat, Eisen(III)-citrat, Eisen(II)-gluconat, Eisen(II)-succinat, Eisen(II)-chlorid, Eisen(II)-glycin-sulfat-Komplex, Eisen(II)-aspartat, Natrium-
5 Eisen(III)-gluconat-Komplex, Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplex oder Ferri-Sorbitol-Zitrat-Komplex. Bevorzugte Eisen-präparate sind insbesondere Fe(III)-Komplexe, insbesondere solche mit einem Molekulargewicht zwischen 30.000 und 100.000 D. Besonders bevorzugt ist Fe(III)-Saccharat. Hier kann auf das kommerziell erhältliche Präparat "Ferrum Vitis" (Fa. Neopharma, Deutschland) zurückgegriffen werden. Durch
10 die erfindungsgemäße geringe Eisendosierung ist es auch möglich, labile Eisen-Komplexe, wie das Eisen-Gluconat (MG ca. 1000 D; Ferrlecit), im Kombinationspräparat einzusetzen, obwohl diese labilen Eisenkomplexe relativ große Mengen ionisiertes Eisen freisetzen, was bei der intravenösen Applikation größerer Mengen zu Toxizitäten führen würde.

15 Im folgenden wird bei Bezugnahme auf die Menge des Eisenpräparates grundsätzlich die zu applizierende äquivalente Menge an Eisenionen, Fe(II)- oder Fe(III)-ionen, verstanden. Durch diese Standardisierung kann die Menge eines beliebigen Eisenpräparates auf Basis dessen bekannten Molekulargewichts berechnet werden. Im Fall des Eisen-(III)-
20 gluconat x 2 H₂O beträgt beispielsweise die Menge an Eisen 80,5 mg, wenn eine Menge von 695 mg des Eisenpräparates verabreicht wird. Bei Verabreichung von beispielsweise 280 mg wasserfreiem Eisen(II)-succinat beträgt die Eisenmenge 95.2 mg.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sollen unter dem Begriff "Kombinationspräparate"
25 nicht nur solche Arzneimittelpackungen verstanden werden, bei denen das EPO-Präparat und das Eisenpräparat in einer verkaufsfertigen Verpackungseinheit nebeneinander konfektioniert vorliegen (sogenannte Kombinationspackung), sondern auch solche Arzneimittelpackungen, die entweder eine geeignete Menge eines EPO-Präparates oder eine geeignete Menge eines Eisenpräparates in Form der jeweiligen Einzelpräparate ent-
30 halten, wobei die Einzelpräparate hinsichtlich der Menge der Inhaltsstoffe derart konfektioniert sind, daß sie im Sinne der Erfindung für die kombinierte Gabe mit dem

jeweils anderen Präparat verabreicht werden können. In diesen Fällen werden den Präparaten in der Regel von den Pharma-Herstellern oder den Arzneimittel-Importeuren ein in vielen Ländern gesetzlich vorgeschriebener Beipackzettel für Arzneimittel beigelegt, in dem Anweisungen oder Informationen über die kombinierte Gabe der Einzelpräparate enthalten sind. Die Kombinationspräparate können vorzugsweise in einer einheitlichen Darreichungsform vorliegen, in der die jeweilige Menge des EPO-Präparates und des Eisenpräparates nebeneinander in einem Behältnis vorliegen.

Für die Behandlung von Hämodialysepatienten beinhaltet das erfindungsgemäße Kombinationspräparat beispielsweise 250 bis 15.000 U (anstelle der Abkürzung „U“ kann auch die Abkürzung „IE“ für Internationale Einheiten verwendet werden) eines EPO-Präparates, insbesondere 500 bis 10.000 U. Bevorzugte Dosierungen sind 250 U, 500 U, 1.000 U, 2.000 U, 5.000 U, 7.500 U und 10.000 U pro Einzeldosierung. Die Menge an Eisenionen beträgt vorteilhaft bis zu 30 mg, insbesondere 3 - 20 mg, vorzugsweise 5 - 20 mg und besonders bevorzugt etwa 10 mg. Für die Behandlung von Anämiepatienten beträgt die optimale Dosis 500 bis 10.000 U, vorzugsweise etwa 1.000 - 3.000 U. Die Menge an Eisenionen beträgt in diesem Fall vorteilhaft bis zu 30 mg, beispielsweise 3 - 15 mg und insbesondere etwa 5 mg.

Die erfindungsgemäßen Konzentrationen des EPO-Präparates und des Eisenkomplexes erlauben in ihrer Kombination eine optimale Einstellung und Behandlung von Patienten, die unter rheumatischen Erkrankungen leiden, und führen bei intravenöser Eisentherapie nicht zu Akute-Phase-Reaktionen.

Die Behandlung mit dem Kombinationspräparat erfolgt ein- bis fünfmal, bevorzugt bis zu viermal wöchentlich, wobei die Gesamtmenge an Eisenionen pro Patient von 100 mg pro Woche nicht überschritten wird. Bei der Behandlung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen sollte vorteilhaft eine Gesamtmenge von 80 mg, insbesondere 50 mg an Eisenionen pro Woche nicht überschritten werden. Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates in der klinischen Praxis liegt darin, daß es sowohl in der Korrektur- als auch in der Erhaltungsphase der Eisentherapie bei Häm-

dialysepatienten angewendet werden kann, ohne Toxizitäten hervorzurufen. Bisher wurden unterschiedliche Mengen an Eisen verabreicht, wobei in der Korrekturphase zunächst höhere Dosierungen an Eisenionen im Vergleich zur Erhaltungsphase verabreicht wurden. Überraschenderweise ist diese unterschiedliche Dosierung bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationspräparaten nicht mehr erforderlich. Die Menge des Erythropoietin-Präparates und des Eisenpräparates sind bei den erfindungsgemäßen Kombinationspräparates derart optimal aufeinander abgestimmt, daß eine Unterscheidung zwischen Erhaltungs-dosis und Korrekturdosis nicht erforderlich ist. Hierdurch wird eine erhöhte Sicherheit bei der Behandlung der Patienten erzielt, da Verwechslungsmöglichkeiten bezüglich der optimalen Dosierung des Eisenpräparates nicht mehr bestehen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante enthält das Kombinationspräparat als weitere Komponente ein Präparat, das eine suppressive Wirkung auf TNF-alpha, besitzt. Vorzugsweise handelt es sich um Gluco-Corticosteroide, wie z.B. Cortison, Cortisol-Analoga oder Prednisolon-Derivate oder um Antimetaboliten der Folsäure, wie z. B. Methotrexate. Bevorzugte Verbindungen sind Prednison, Prednilolon, 6 α -Methylprednisolon, Triamcinolon, Paramethason, Dexamethason, Betmethason, Cortison, Cortisol und 16-Methylen-prednisolon. Die antientzündliche Wirkung der EPO/Eisengabe wird synergistisch verstärkt.

20

Bei der Anwendung der Kombinationspräparate ist es möglich, die Präparate, vorzugsweise das EPO-Präparat und das Eisenpräparat in einer sogenannten fixen Kombination, d.h. in einer einzigen pharmazeutischen Formulierung zu verabreichen, in der die Verbindungen enthalten sind. Dies können z.B. Injektionslösungen, Infusionslösungen oder Lyophilisate sein, die beispielsweise in Ampullen abgefüllt sind. Diese Darreichungsform hat den Vorteil, daß das EPO-Präparat bei der Herstellung und Lagerung der Darreichungsform durch den Eisenkomplex stabilisiert wird. Die fixe Kombination der Wirkstoffe in Form eines Lyophilisates hat den weiteren Vorteil der einfachen und sicheren Handhabung. Das Lyophilisat wird in der Ampulle durch Zugabe pharmazeutisch üblicher Injektionsmedien gelöst und intravenös appliziert.

30

Es ist auch möglich, die Präparate in Form von getrennten pharmazeutischen Formulierungen zur Verfügung zu stellen. In der Regel erfolgt dies in Form einer einzigen Verpackungseinheit, die mehrere Behältnisse umfaßt, wobei das erste Behältnis eine
5 das Erythropoietin-Präparat enthaltende Darreichungsform (Lyophilisat, Injektions- oder Infusionslösung) ist, und das zweite Behältnis eine geeignete Darreichungsform für das Eisenpräparat und ggf. das dritte Behältnis eine geeignete Darreichungsform eines TNF-alpha-Suppressors darstellt. Die Verpackungseinheiten können auch mehrere Einzeldosierungspräparate der jeweiligen Präparate enthalten, so daß beispielsweise eine
10 Verpackungseinheit die für einen bestimmten Zeitraum (z.B. für die wöchentliche Dosierung) erforderliche Anzahl von Einzeldarreichungsformen beinhaltet.

Diese freie Kombination, die in einer einzigen Verpackungseinheit (Arzneimittelpackung) zur Verfügung gestellt werden kann, hat den Vorteil, daß jedem zu behandelnden
15 Patienten eine bestimmte individuelle Menge eines EPO-Präparates, eines Eisenpräparates und ggf. eines TNF-alpha-Suppressors zugeordnet werden kann. Derartige Kombinationspräparate bieten außerdem den Vorteil der größeren Sicherheit für den Therapieerfolg, da jeweils die optimal abgestimmte Menge der Einzelpräparate festgelegt ist, und eine Verwechslung mit sonst im Handel erhältlichen Einzelpräparaten, die in
20 unterschiedlichen Dosierungen angeboten werden, weitgehend ausgeschlossen werden kann. Zudem ist zu berücksichtigen, daß in verschiedenen Ländern oft Arzneimittelpräparate mit unterschiedlichen Dosierungen aufgrund der nationalen Erfordernisse im Handel sind, und somit eine erhöhte Verwechslungsgefahr mit variierenden Mengenverhältnisse der Einzelwirkstoffe besteht. Die erfindungsgemäßen Kombinations-
25 präparate minimieren ferner das Risiko einer versehentlich zu hohen Eisengabe, die möglicherweise erfolgen kann, wenn herkömmliche Eisenpräparate aus separaten Arzneimittelpackungen zusammen mit der Gabe eines Erythropoietin-Präparates eingesetzt werden. Durch die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate wird eine sichere Therapie und einfache Handhabung durch das behandelnde Personal oder im
30 Rahmen der durch den Patienten vorgenommenen Selbstmedikation sichergestellt. Im vorliegenden Fall ist es z.B. auch möglich, einen Wirkstoff als Injektionslösung und den

anderen Wirkstoff (Eisenkomplex) als Darreichungsform zur oralen Verabreichung zur Verfügung zu stellen.

Für den Fall, daß das EPO-Präparat als Lyophilisat zur Verfügung gestellt wird, enthalten die Arzneimittelpackungen (Kombinationspackungen) die entsprechende Menge des EPO-Präparates in Glasampullen oder in Karpulen. Das Eisenpräparat kann in fester Form (Tablette, Pulver, Granulat, Lyophilisat, etc.) oder auch in flüssiger Form in einem getrennten Behältnis vorliegen. Ferner enthält die Kombinationspackung vorzugsweise eine Rekonstitutionslösung, um entweder das Wirkstofflyophilisat allein oder auch zusammen mit dem festen Eisenpräparat aufzulösen. Liegt das Eisenpräparat als gebrauchsfertige Lösung vor, kann die Lösung zusammen mit der EPO-Lösung gemischt werden, falls die gemeinsame Applikation von EPO und Eisenpräparat erfolgen soll. Grundsätzlich kann das Eisenpräparat auch als Konzentrat für den Zusatz zu herkömmlichen Infusionslösungen zur Verfügung gestellt werden, wodurch eine langsamere Applikation über mehrere Stunden hinweg erfolgen kann. In diesem Fall wird ein geringes Volumen der Eisenkomplex-haltigen Lösung (ca. 0,5 - 10 ml) zur gebrauchsfertigen Injektionslösung von ca. 500 - 1000 ml hinzugefügt.

Kombinationspräparate im Sinne der vorliegenden Erfindung sind auch solche Verpackungseinheiten, die auf eine optimale wöchentlich zu verabreichende Menge des EPO-Präparates und des Eisenpräparates abgestellt sind. Vorteilhaft werden wöchentlich 5.000 - 50.000 U eines EPO-Präparates verabreicht. Diese Gesamtdosis kann in mehreren Teildosierungen für die tägliche Gabe (d.h. 7 mal pro Woche) oder für die Verabreichung von 1 - 6 Teilmengen pro Woche aufgeteilt sein. Die wöchentlich zu verabreichende Menge des Eisenpräparates kann gegebenenfalls in einer der wöchentlichen Gesamtdosis entsprechenden Menge oder auch in mehreren Teilmengen für eine mehrmalige Gabe pro Woche zusammen mit dem Erythropoietin-Präparat aufgeteilt sein.

Eine weitere Möglichkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung besteht darin, jeweils einzelne Darreichungsformen des Erythropoietin-Präparates oder des Eisenpräparates als unabhängige Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, wobei die Einzelpräparate derart

konfektioniert sind, daß sie die erforderlichen Menge der Einzelsubstanzen für die erfindungsgemäße Kombination des EPO-Präparates und des Eisenkomplexes enthalten. In der Regel enthalten die Arzneimittelpackungen die vorgeschriebenen Beipackzettel, in denen ein entsprechender Hinweis für die kombinierte Gabe mit EPO bzw. mit Eisenpräparaten in der erforderlichen Menge enthalten ist. Ein entsprechender Hinweis kann
5 auch als Verpackungsaufdruck auf der Arzneimittelpackung (Sekundärpackmittel) oder dem Primärpackmittel (Ampulle, Blisterstreifen, etc.) enthalten sein. So wird im Falle des EPO-haltigen Arzneimittels mit 250 - 20.000 Units EPO beispielsweise darauf hingewiesen, daß dieses Präparat insbesondere zusammen mit einem Eisenkomplex-Präparat
10 enthaltend 1 - 40 mg , vorzugsweise 5 - 30 mg Eisen verabreicht werden sollte. Im Falle der Eisenpräparate wird umgekehrt auf die kombinierte Gabe mit 250 - 20.000 U eines Erythropoietin-Präparates hingewiesen.

Eine weitere Möglichkeit der Bereitstellung der EPO-Präparate besteht darin,
15 entsprechende Multi-Dose-Präparate zur Verfügung zu stellen, die das EPO-Präparat in höheren Mengen im Vergleich zur Einzeldosierung enthalten. Derartige Präparate sind insbesondere für den Einsatz in Kliniken geeignet, bei denen täglich eine Vielzahl von Patienten behandelt wird. Diese Multi-Dose-Präparate enthalten die EPO-Präparate in Dosierungen von bis zu 500.000 U, insbesondere bis zu 100.000 U oder 50.000 U. Die
20 Multi-Dose-Präparate haben den Vorteil, daß sie eine beliebige Dosierungsentnahme des EPO-Präparates durch das medizinische Fachpersonal ermöglichen, beispielsweise durch Entnahme von entsprechenden Volumenanteilen der injektionsfertigen Lösung. Dies ist insbesondere vorteilhaft bei der Behandlung von Patienten mit unterschiedlichem Dosierungsbedarf des Wirkstoffes oder bei der Behandlung von Kindern, die denen eine
25 geringere Dosierung des EPO-Präparates erforderlich ist. Aus einer vorzugsweise zu Beginn des Tages frisch hergestellten Injektionslösung von beispielsweise 100.000 U eines EPO-Präparates können unter Umständen alle während dieses Tages anfallenden Behandlungen der Patienten durchgeführt werden, ohne daß die Herstellung von getrennten Injektionslösungen für jeden einzelnen Patienten erforderlich ist. Dies kann zu
30 einer signifikanten Zeitersparnis bzw. zu einer Arbeitsentlastung des medizinischen Fachpersonals führen. Vorzugsweise werden die einzelne EPO-Dosierungen im Bereich von

250 U, 500 U, 1000 U und 10.000 U entnommen.

Die Multi-Dose-Präparate können auch in Form von Lösungen vorliegen, die in Karpulen abgefüllt sind. Diese Karpulen eignen sich zum Einsatz in sogenannten Pens, die eine
5 Verabreichung durch den Patienten selbst und eine individuelle Dosierungsentnahme ermöglichen. Beispielsweise enthalten derartige Karpulen das EPO-Präparat in einer Menge von 10.000 oder 20.000 U, wobei durch entsprechende Einstellung des Entnahmevolumens Dosierungsintervalle von beispielsweise 250 U, 500 U, 1.000 U oder 2.000 U möglich sind.

10

Die Herstellung der pharmazeutischen Darreichungsformen erfolgt nach üblichen, in der galenischen Technik bekannten Verfahren mit pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen.

Im Zusammenhang mit der Diagnose von rheumatischen Erkrankungen und von Eisenstoffwechselstörungen kann im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere die
15 Serumferritin-Konzentration bestimmt werden. Tritt zusätzlich zu einer bereits vorhandenen rheumatischen Erkrankung oder Anämie ein echter Eisenmangel auf, so steigt das Ferritin nicht an (meist bleibt es unter 90-95 ng/ml). Dieser Wert weist bei gleichzeitigen klinischen Zeichen von Infektion, Entzündung oder maligner Erkrankung auf
20 eine Kombination von Eisenmangel und Anämie in Begleitung mit einer rheumatischen Erkrankung hin. Da das Serumferritin bei diesen Erkrankungen auch im Sinne eines Akute-Phase-Proteins reagieren kann, kann das Erythrozytenferritin besser diagnostisch verwertet werden. Das bei der Erythropoese nicht benötigte Eisen wird mittels Transferrin in zwei Arten des Speicherpools verlagert. Der wichtigste Speicher ist das Ferritin.
25 Hierbei handelt es sich um eine heterogene Familie von Proteinen, die einen Eisenkern umschließen. Es ist löslich und stellt die aktive Speicherform in Leber (Hepatozyten), Knochenmark, Milz (Makrophagen), Erythrozyten und im Serum (ca. 100-300 µg/l) dar. Der Gewebeferritinpool ist sehr labil und rasch verfügbar, wenn Eisen benötigt wird. Das zirkulierende Serum-Ferritin stammt aus dem retikuloendothelialen System, und seine
30 zirkulierende Konzentration geht parallel mit dem Gesamtkörpereisen (jedes ng/ml entspricht 8 mg Eisenvorrat).

Bei der Durchführung der Kombinationstherapie mit dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat kann auf sehr einfache Art und Weise über die wöchentliche maximale Dosierung entschieden werden, indem die diagnostischen Parameter für den Eisenstatus, insbesondere die Parameter Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung, Transferrinrezeptor und Ferritin, bestimmt werden. Es zeigte sich, daß der Patient in Korrektur- und Erhaltungssphase optimal eingestellt ist, wenn

10	Ferritin: 100 - 300 µg/l (entspricht Speicher-Eisen(III) von 800 - 1200 mg), und die Transferrinsättigung: 20 - 40 %
----	--

betragen. Bevorzugt beträgt die Ferritin-Konzentration mindestens 100 µg/l, insbesondere mindestens 150 µg/l, und maximal bis zu 300 µg/l, insbesondere maximal bis zu 250 µg/l. Die Eisenkonzentration beträgt vorteilhaft zwischen 10 - 20 µmol/l (entspricht etwa 56 - 112 µg/dl) und die Transferrinkonzentration zwischen 30 - 60 µmol/l (entspricht etwa 240 - 480 mg/dl). Die Transferrinsättigung ist definiert als das Verhältnis von Serum/Plasma-Eisenkonzentration zu Serum/Plasma-Transferrin-Konzentration (multipliziert mit einem Korrekturfaktor von 1,41). Es handelt sich hierbei um eine dimensionslose Zahl, die unabhängig von Hydratationsstatus des Patienten ist. Die Transferrinsättigung berechnet sich nach der Formel:

$$\text{Transferrinsättigung (\%)} = (\text{Eisen [mg/dl]} \times 100) / (\text{Transferrin [mg/dl]} \times 1,41)$$

Eine optimale Einstellung des Patienten ist erreicht, wenn das Verhältnis von Transferrinsättigung (in %) zur Ferritinkonzentration (in µg/l) im Bereich von 5 - 40 % liegt. Dieser Parameter wird definiert als Transferrin/Ferritin-Sättigung (TfF-Sättigung). Er berechnet sich nach der Formel

$$\text{TfF-Sättigung} = (\text{Transferrin-Sättigung in \%}) \times 100 / (\text{Ferritin [\mu g/l]})$$

Bevorzugt liegt der Wert für diesen Parameter im Bereich von 10 - 40, insbesondere bei 15 - 25 [% x l / µg].

5 Mittels dieser Parameter wird z.B. bei Verabreichung von 1 bis 6 Ampullen, vorzugsweise bis zu 3, 4 oder 5 Ampullen, in der Woche (eine Ampulle enthält 500 - 7.500 U rhEPO und 1 - 20 mg Eisenkomplex) die optimale Einstellung des Patienten diagnostisch überprüft.

10 Um unerwünschte Nebenwirkungen sicher auszuschließen, wird der Akute-Phase-Parameter CRP (5 mg/l \pm 100%) [CRP = C-reaktives Protein] gemessen, wobei das CRP zur Zeit als der beste Protein-Marker einer Entzündungsreaktion gilt. Weitere Parameter sind TNF-alpha (Tumor Necrosis Faktor alpha) und IL-6 (Interleukin 6) bzw. IL-1, IL-2 und IL-8. TNF-alpha sollte < 30 pg/ml (im Plasma, ELISA) und IL-6 < 20 pg/ml (im Plasma, ELISA) betragen. Zusätzlich können die Leberparameter GPT (Glutamat-15 Pyruvat-Transaminase), GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und γ -GT (Gamma-Glutamyltransferase) bestimmt werden, die in folgenden Bereichen liegen sollten (Bestimmung bei 37°C): GPT: < 50 U/l; GOT: < 50 U/l; γ -GT: < 40 U/l. Der Parameter GPT steht hierbei gegenwärtig in der Leberdiagnostik an erster Stelle.

20 Desweiteren können gegebenenfalls die hämatologischen Kontrollparameter wie Hämatokrit (Anteil der roten Blutkörperchen am Gesamtvolumen) oder der Anstieg der hypochromen Erythrocyten herangezogen werden. Zeigen die Kontrollparameter höhere Anstiege, ist die wöchentliche Eisen-Gabe zu reduzieren, dann sollte zusätzlich rhEPO verabreicht werden. Zeigen die Kontrollparameter, vor allem die Transferrinsättigung, 25 geringere Werte, ist die wöchentliche Eisen-Gabe zu erhöhen.

Weiterhin wurde im Sinne der vorliegenden Erfindung überraschenderweise festgestellt, daß die Festlegung einer für den Patienten individuellen, optimalen Therapiedosis von EPO und von Eisenionen zur Behandlung der Anämie durch Bestimmung des löslichen 30 TfR (Transferrinrezeptors) erfolgen kann. Die optimale Therapiedosis von EPO und von Eisen(III) ist dann erreicht, wenn die Konzentration des löslichen TfR nicht mehr

ansteigt. Um sicherzugehen, daß genügend mobilisierbares Eisen vorhanden ist, wird die i.v.-Eisen-Dosis und die EPO-Gabe abwechselnd erhöht, bis ein Plateau erreicht ist. Dies entspricht einer Konzentration von 1.500-2.000 µg/l TfR.

- 5 Bei der Durchführung der Kombinationstherapie mit dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat zur Behandlung der Anämie kann auf sehr einfache Art und Weise über die wöchentliche maximale Dosierung entschieden werden, indem die diagnostischen Parameter Transferrin-Rezeptor (TfR), Ferritin und das Verhältnis TfR zu Ferritin bestimmt werden. Es zeigte sich, daß der Patient in Korrektur- und Erhaltungsphase optimal ein-
- 10 gestellt ist, wenn

Ferritin:	100 - 300 µg/l
	(entspricht Speicher-Eisen(III) von 400 - 1200 mg)
TfR/Ferritin:	> 15

- 15 betragen. Die TfR-Konzentration beträgt vorteilhaft zwischen 1500 - 2500 µg/l. Das Verhältnis der Konzentrationen TfR (in µg/l) zu Ferritin (in µg/l) liegt insbesondere im Bereich von 15 - 35, vorzugsweise bei Werten oberhalb von 20.

- Mittels dieser Parameter wird z.B. bei Verabreichung von 1 bis 6 Ampullen, vorzugs-
- 20 weise bis zu 3, 4 oder 5 Ampullen, in der Woche (eine Ampulle enthält beispielsweise 3.000 U rhEPO und 5 mg Eisenkomplex) die optimale Einstellung der Patienten diagnostisch überprüft. Hierbei handelt es sich insbesondere nicht um Hämodialyse-Patienten, sondern um solche Patienten (z.B. Rheuma-Patienten), die aufgrund einer anderweitig bedingten Anämie mit EPO und/oder Eisenpräparaten therapiert werden.

25

Wie bereits ausgeführt, wird, um unerwünschte Nebenwirkungen sicher auszuschließen, der Akute-Phase-Parameter CRP (2 - 10 mg/l) [CRP = C-reaktives Protein] gemessen, zusätzlich kann der Leberparameter Leberparameter GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), bestimmt werden, der < 50 U/l bei 37°C (< 30 U/l bei 25 °C) sein sollte.

- 30 Desweiteren können gegebenenfalls die hämatologischen Kontrollparameter wie Hämatokrit (Anteil der roten Blutkörperchen am Gesamtvolumen) oder der Anstieg der

hypochromen Erythrocyten herangezogen werden. Hierbei können die Retikulozyten auf einen Wert von bis zu 15/1000 - 30/1000 steigen. Die typische Hämoglobin-Konzentration liegt bei 12 -18 g/dl. Zeigt der lösliche TfR einen höheren Anstieg, ist die wöchentliche Eisen-Gabe zu erhöhen auf bis zu 35 mg. Zeigt der lösliche TfR geringere
5 Werte, ist die wöchentliche EPO-Dosis zu erhöhen.

Die Bestimmung des Eisenstatus erfolgt durch Analyse von Proben aus Körperflüssigkeiten (Blut, Serum, Urin etc.) der betreffenden Patienten. Für die Bestimmung des Eisenstatus werden insbesondere die Konzentration von Eisen, Transferrin, Ferritin, Transferrinrezeptor, die Transferrinsättigung und die Transferrin/Ferritin-Sättigung bestimmt. Im
10 Falle von Hämodialysepatienten werden vorzugsweise die Parameter Eisen, Transferrin, Ferritin und Transferrinsättigung nach an sich üblichen Analysenmethoden bestimmt. Relevant ist insbesondere die Bestimmung des Transferrin/Ferritin-Sättigungswertes. Im Falle von Anämie-Patienten, deren Anämie nicht durch Hämodialyse verursacht ist, werden
15 vor allem die Ferritinkonzentration und die Konzentration des Transferrin-Rezeptors bestimmt. Relevant ist insbesondere die Bestimmung des Verhältnisses von Transferrin-Rezeptor zu Ferritin (Transferrin-Rezeptor/Ferritin-Sättigungswert).

Ein in diesem Sinne erfindungsgemäßes optimales Kombinationspräparat für die Behandlung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen umfaßt 500 - 10.000 U,
20 insbesondere 2.000 - 4.000 U eines EPO-Präparates und 3 - 10 mg, vorzugsweise 5 mg an Eisenionen, vorzugsweise eines Fe(III)-Komplexes, wobei das EPO-Präparat und der Fe(III)-komplex in getrennten Darreichungsformen oder in einer einheitlichen Darreichungsform vorliegen können. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen ermöglichen
25 auch eine Applikation der Eisenpräparate 1 bis 3 Tage vor der EPO-Applikation, um die Eisenspeicher bereits vor Beginn der EPO-Behandlung aufzufüllen.

Zur Untersuchung des Eisenstoffwechsels werden in der klinischen Chemie die Konzentration von Eisen im Blut, und die Eisenbindungskapazität bestimmt. Es sollten immer
30 beide Tests durchgeführt werden, da der Bezug ihrer Meßergebnisse zueinander wichtig ist. Gewöhnlich liegen die normalen Serumeisenspiegel bei Männern zwischen 75 und

150 µg/dl und bei Frauen zwischen 60 und 140 µg/dl. Die totale Eisenbindungskapazität beträgt zwischen 250 und 450 µg/dl. Der Serumeisenspiegel schwankt im Tagesverlauf. Er ist erniedrigt bei Eisenmangel und bei Anämien im Rahmen chronischer Erkrankungen. Er ist erhöht bei Hämolyse und bei Syndromen mit Eisenüberladung (z.B. Hämochromatose oder Hämosiderose). Patienten, die unter einer oralen Eisenmedikation
5 stehen, können normale Eisen-Serumspiegel haben, obwohl eigentlich ein Eisenmangel bei ihnen vorliegt. Die totale Eisenbindungskapazität (= Transferrin x 2) ist erhöht beim Eisenmangel, dagegen aber erniedrigt bei Anämien im Verlauf von chronischen Erkrankungen.

10

Außerdem wird der Serumferritinspiegel bestimmt. Ferritin ist ein eisenspeicherndes Glykoprotein, von dem gewebetypische Isoferritine existieren und das im Serum immunologisch bestimmt werden kann, z.B. durch einen Radioimmunoassay (RIA) oder auch durch turbidimetrische Methoden. Der Ferritinwert ist ein Maß für die Eisen-
15 speicherung im Gewebe. In den meisten Laboratorien liegt der Normalbereich zwischen 30 und 300 ng/ml, und der geometrische Mittelwert beträgt 88 bei Männern und 49 bei Frauen. Die Serum-Ferritinwerte stehen in enger Beziehung zum Eisengesamtvorrat des Körpers. Deshalb findet man erniedrigte Serum-Ferritinspiegel nur beim Eisenmangel. Erhöhte Spiegel findet man bei Eisenüberladung. Ebenfalls erhöhte Serum-Ferritinspiegel
20 findet man bei Leberschäden oder in Assoziation mit manchen Neoplasien, wo Ferritine auch an Akute-Phase-Proteine gebunden sein können. Auch der Serumtransferrin-Rezeptor kann durch einen enzymverstärkten Immunabsorptionstest (enzyme-linked immunosorbent assay = ELISA) bestimmt werden. Dabei wird ein monoklonaler Antikörper gegen den löslichen Rezeptor verwendet. Der Referenzbereich liegt zwischen 0,5
25 - 3 mg/l. Der Spiegel ist erhöht bei geringem Mangel in den Eisenspeichern. Die Konzentrationen spezifischer Erythrozyten-Ferritine können bestimmt werden, um die Eisenspeicher zu charakterisieren, besonders dann, wenn das Serum-Ferritin bei Gewebeverletzungen oder durch Akute-Phase-Reaktionen nicht verwertbar ist.

30

Zur Untersuchung des Eisenstoffwechsels wird ferner auch der Erythrozyten-Ferritin-Spiegel bestimmt. In heparinisiertem Blut werden die Erythrozyten von den Leukozyten

und Thrombozyten (die ebenfalls Ferritin enthalten) mittels Zentrifugation getrennt. Es folgen die Lyse der Erythrozyten und die immunologische Bestimmung des gespeicherten Ferritins. Das Erythrozyten-Ferritin spiegelt den Status der Eisenspeicher während der zurückliegenden 3 Monate wider (d.h. während der Lebenszeit eines Erythrozyten). Die

5 Normalwerte liegen im allgemeinen zwischen 5 und 48 Attogramm (ag) pro Erythrozyt. Werte < 5 findet man bei Eisenmangelanämien, erhöhte Werte (oft > 100) bei Eisenüberladung (z.B. Hämochromatose). Ähnliche Aussagekraft hat die Bestimmung von Zinkprotoporphyrin.

10 Im folgenden wird die Erfindung an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert:

11 Patienten mit gesicherter rheumatischer Arthritis und chronischer Entzündungsanämie (Hb bei Frauen < 12g/dl, bei Männern < 13 g/dl) wurden über 12 Wochen mit 150 IE EPO/kg Körpergewicht 2x wöchentlich s.c. und zusätzlich durch i.v.-Gabe von Eisen-

15 Succrose 200 mg/Woche bei Auftreten eines funktionellen Eisenmangels behandelt. Weitere 12 Wochen erfolgte eine Nachbeobachtungszeit.

Der Therapieverlauf wurde anhand der primären Wirksamkeitskriterien (Vitalitätsskala SF-36, Müdigkeitsskala (MAF), isometrische Muskelkraftmessung (MSI)) und der

20 sekundären Wirksamkeitskriterien, nämlich der Krankheitsaktivitätsparameter DAS, (Disease Activity Score = Krankheits-Aktivitäts-Einteilung), RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index = Aktivitäts-Einteilung für Rheumatoide Arthritis) sowie Akute-Phase-Parameter CRP (C-reaktives Protein) untersucht:

25 Ergebnisse:

Wie der anliegenden Abb. 1 zu entnehmen ist, verlief die Therapie positiv. Hinsichtlich Muskelkraft war ein durchschnittlicher MSI-Anstieg von 8 % zu verzeichnen, die Vitalität stieg durchschnittlich um 14 % auf der Vitalitätsskala SF-36 und die Müdigkeit

30 konnte durchschnittlich um 8,3 von 50 möglichen Punkten gesenkt werden.

Der Abb. 2 können die Auswirkungen der Therapie auf die Krankheitsaktivitätsparameter DAS, RADAI und CRP entnommen werden.

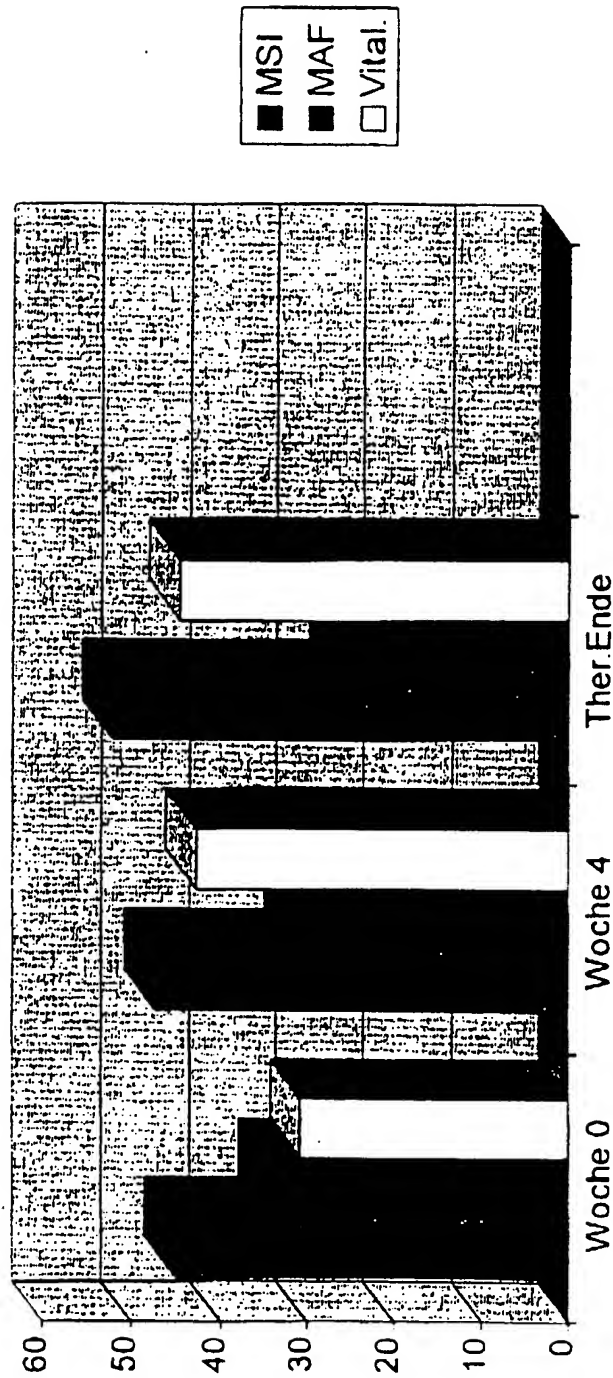
- 5 So hatte DAS bei Therapie-Beginn einen Wert von 6,5, der am Therapie-Ende bei 5,67 lag. Der RADAI-Wert betrug bei Therapie-Beginn 5,29 und am Ende der Therapie 4,57 und CRP (mg/dl) war bei Therapie-Beginn 3,47 und am Ende der Therapie 2,99.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von Erythropoietin und Eisenpräparaten in Form von
- a) einzelnen Darreichungsformen eines Erythropoietin-Präparates geeignet für
 die Einzeldosierung des Wirkstoffes in einer physiologisch wirksamen Menge
 und
- b) einem physiologisch verträglichen Eisenpräparat entsprechend einer
10 äquivalenten Menge von 1 - 40 mg an Eisenionen
- zur Herstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates zur Behandlung
 von rheumatischen Erkrankungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelne
15 Darreichungsform des Erythropoietin-Präparates den Wirkstoff in einer Menge von
 250 - 20.000 U enthält.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das
 pharmazeutische Kombinationspräparat zur Behandlung von entzündlichen Gelenk-
20 erkrankungen verwendet wird.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß das
 Kombinationspräparat 500 - 10.000 U eines Erythropoietin-Präparates enthält.
- 25 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß das
 Eisenpräparat eine äquivalente Menge von 1 - 30 mg an Eisenionen enthält.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß das
 Eisenpräparat eine äquivalente Menge von 3 - 20 mg an Eisenionen enthält.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Eisenpräparat ein Komplex mit einem Molekulargewicht zwischen 30.000 - 100.000 D ist, vorzugsweise Fe(III)-Saccharat.
- 5 8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Eisenpräparat Fe(III)-Gluconat ist.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Kombinationspräparat zusätzlich ein Präparat enthält, das eine suppressive
10 Wirkung auf TNF-alpha besitzt, vorzugsweise ein Gluco-Corticosteroid-Präparat oder ein Präparat, das einen Antimetaboliten der Folsäure aufweist.
10. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates nach den Ansprüchen 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine physiologisch
15 wirksame Menge eines Erythropoietin-Präparates in Form von einzelnen Darreichungsformen und 1 - 40 mg einer äquivalenten Menge an Eisenionen eines physiologisch verträglichen Eisenpräparates sowie ggf. ein Gluco-Corticosteroid-Präparat zusammen oder getrennt voneinander mit pharmazeutisch üblichen Träger- und Hilfsstoffen formuliert und die betreffenden Präparate als Kombina-
20 tionspräparate zur Verfügung stellt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man 250 - 20.000 U eines Erythropoietin-Präparates in Form von einzelnen Darreichungsformen formuliert.
25
12. Pharmazeutische Verpackungseinheit umfassend 250 - 20.000 U eines EPO-Präparates in Einzeldarreichungsformen und 1 bis 40 mg einer äquivalenten Menge an Eisenionen eines physiologisch verträglichen Eisenpräparates sowie ggf. ein Gluco-Corticosteroid-Präparat als einheitliche Darreichungsform in einem
30 Behältnis oder als getrennte Darreichungsformen in getrennten Behältnissen zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen.

Primäre Outcome-Zielparameter



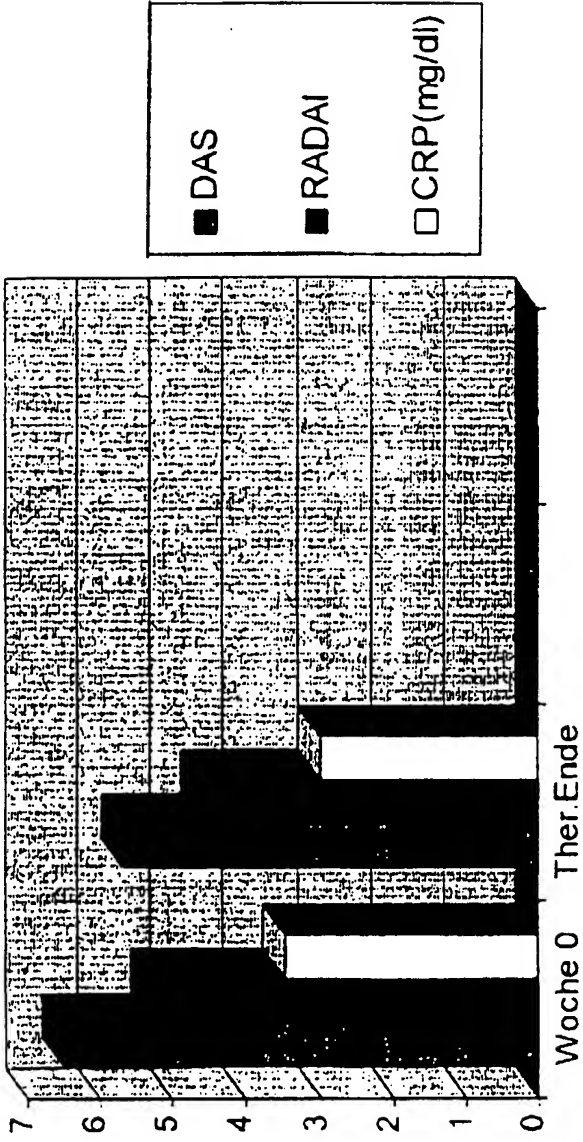
MSI: Woche 0 = 45,2 %, Woche 4 = 47,4 %, Ther.Ende = 52,1 % (+8 %)

MAF: Woche 0 = 34,5 / 50, Woche 4 = 31,4 / 50, Ther.Ende = 26,2 / 50 (-8,3 / 50)

Vital.: Woche 0 = 30,7 %, Woche 4 = 42,7 %, Ther.Ende = 44,7 % (+14 %)

Abb. 1

Krankheitsaktivitätsparameter



DAS: Woche 0 = 6,5, Therapie-Ende = 5,67 (-0,83)
• RADAI: Woche 0 = 5,29, Therapie-Ende = 4,57 (-0,72)
CRP (mg/dl): Woche 0 = 3,47, Therapie-Ende = 2,99 (-0,48)

Abb. 2

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/18, 33/26 // (A61K 38/18, 33:26)		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/07401
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	18. Februar 1999 (18.02.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04864 (22) Internationales Anmeldedatum: 5. August 1998 (05.08.98) (30) Prioritätsdaten: 197 34 293.0 8. August 1997 (08.08.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHMANN, Paul [DE/DE]; Johann-Sebastian-Bach-Strasse 14, D-67549 Worms (DE). KALTWASSER, Joachim, Peter [DE/DE]; In den Zeuläckern 30, D-60389 Frankfurt am Main (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> (88) Date of publication of the international search report: 29 April 1999 (29.04.99)	
(54) Title: THE USE OF ERYTHROPOIETIN AND IRON PREPARATIONS FOR PRODUCING PHARMACEUTICAL COMBINATION PREPARATIONS FOR TREATING RHEUMATIC DISEASES			
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ERYTHROPOIETIN UND EISENPRÄPARATEN ZUR HERSTELLUNG VON PHARMAZEUTISCHEN KOMBINATIONSPRÄPARATEN ZUR BEHANDLUNG VON RHEUMATISCHEN ERKRANKUNGEN			
(57) Abstract The invention relates to the use of single forms of administration of an erythropoietin preparation and of a physiologically suitable iron preparation corresponding to an equivalent quantity of 1-40 mg of ions of iron to produce a pharmaceutical combination preparation for treating rheumatic diseases. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von einzelnen Darreichungsformen eines Erythropoietin-Präparates und einem physiologisch verträglichen Eisenpräparat entsprechend einer äquivalenten Menge von 1-40 mg an Eisenionen zur Herstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/EP 98/04864

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/18 A61K33/26 //(A61K38/18,33:26)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 171 304 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 28 August 1986 see in particular page 2, lines 19-26, and example 6	10-12
Y	---	1-9
Y	WO 96 14081 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH ;SWAAK ANTHONIUS JOSEF GERARDUS (NL)) 17 May 1996 cited in the application see in particular claims, and tables IV- V	1-9
Y	EP 0 025 721 A (HOLLAND CHARLES COTTRELL) 25 March 1981 see in particular claim 1 and example 2 ---	1-9

	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 February 1999

Date of mailing of the international search report

26/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Isert, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/04864

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 09996 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH ;LEHMANN PAUL (DE)) 20 March 1997 cited in the application see in particular claims 1-7, 13-15 ---	10-12
X	NORDSTROM D ET AL: "Availability of iron and degree of inflammation modifies the response to recombinant human erythropoietin when treating anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis." RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL, (1997) 17 (2) 67-73. JOURNAL CODE: TDZ. ISSN: 0172-8172., XP002093019 GERMANY: Germany, Federal Republic of see in particular the abstract, last paragraph of introduction, table	10-12
Y	---	1-9
Y	HOCHLI P ET AL: "Repeated continuous administration of low doses of intravenous iron in anemic patients with active rheumatoid arthritis 'letter!.' EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY, (1993 JUL) 51 (1) 54-5. JOURNAL CODE: ERF. ISSN: 0902-4441., XP002093020 Denmark see the whole document -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/04864

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2171304 A	28-08-1986	FR 2576792 A	08-08-1986
		JP 2116554 C	06-12-1996
		JP 6072103 B	14-09-1994
		JP 62000032 A	06-01-1987
		US 4732889 A	22-03-1988
WO 9614081 A	17-05-1996	AU 3817495 A	31-05-1996
		EP 0784480 A	23-07-1997
		ZA 9509325 A	29-05-1996
EP 0025721 A	25-03-1981	AT 6031 T	15-02-1984
		CA 1145673 A	03-05-1983
WO 9709996 A	20-03-1997	DE 19535571 A	20-03-1997
		AU 7128296 A	01-04-1997
		CA 2231192 A	20-03-1997
		CZ 9800726 A	15-07-1998
		DE 19680768 D	05-11-1998
		EP 0851762 A	08-07-1998
		NO 981136 A	13-03-1998
		PL 325640 A	03-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04864

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K38/18 A61K33/26 //(A61K38/18,33:26)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 2 171 304 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 28. August 1986 *siehe insbesondere Seite 2, Zeilen 19-26, und Beispiel 6*	10-12
Y	---	1-9
Y	WO 96 14081 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH ;SWAAK ANTHONIUS JOSEF GERARDUS (NL)) 17. Mai 1996 in der Anmeldung erwähnt *siehe insbesondere Ansprüche, und Tabellen IV-V *	1-9
Y	EP 0 025 721 A (HOLLAND CHARLES COTTRELL) 25. März 1981 * siehe insbesondere Anspruch 1 und Beispiel 2 *	1-9

	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Februar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/02/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Isert, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04864

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 09996 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH ;LEHMANN PAUL (DE)) 20. März 1997 in der Anmeldung erwähnt *siehe insbesondere Ansprüche 1-7,13-15* -----	10-12
X	NORDSTROM D ET AL: "Availability of iron and degree of inflammation modifies the response to recombinant human erythropoietin when treating anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis." RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL, (1997) 17 (2) 67-73. JOURNAL CODE: TDZ. ISSN: 0172-8172., XP002093019 GERMANY: Germany, Federal Republic of * siehe insbesondere Zusammenfassung; letzter Abschnitt der Einleitung; Tabelle *	10-12
Y	-----	1-9
Y	HOCHLI P ET AL: "Repeated continuous administration of low doses of intravenous iron in anemic patients with active rheumatoid arthritis 'letter!.' EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY, (1993 JUL) 51 (1) 54-5. JOURNAL CODE: ERF. ISSN: 0902-4441., XP002093020 Denmark * siehe das ganze Dokument * -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04864

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2171304 A	28-08-1986	FR 2576792 A	08-08-1986
		JP 2116554 C	06-12-1996
		JP 6072103 B	14-09-1994
		JP 62000032 A	06-01-1987
		US 4732889 A	22-03-1988
WO 9614081 A	17-05-1996	AU 3817495 A	31-05-1996
		EP 0784480 A	23-07-1997
		ZA 9509325 A	29-05-1996
EP 0025721 A	25-03-1981	AT 6031 T	15-02-1984
		CA 1145673 A	03-05-1983
WO 9709996 A	20-03-1997	DE 19535571 A	20-03-1997
		AU 7128296 A	01-04-1997
		CA 2231192 A	20-03-1997
		CZ 9800726 A	15-07-1998
		DE 19680768 D	05-11-1998
		EP 0851762 A	08-07-1998
		NO 981136 A	13-03-1998
		PL 325640 A	03-08-1998